

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷

A61K 9/70

A61K 33/38 A61P 31/04

A61P 15/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01129505.8

[43] 公开日 2002 年 1 月 2 日

[11] 公开号 CN 1328819A

[22] 申请日 2001.6.22 [21] 申请号 01129505.8

[71] 申请人 朱红军

地址 200000 上海市长宁区法华镇 236 号

共同申请人 朱 骝

[72] 发明人 朱红军

[74] 专利代理机构 北京市广友专利事务所

代理人 张德胜

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 纳米银妇科病抗菌消炎膜及其工业化生产工艺

[57] 摘要

本发明公开了一种纳米银妇科病抗菌消炎膜,其含有药学上可接受的附加剂和防集聚广谱抗菌纳米银微粉,该纳米银的粒径为 1~100 纳米,表层为 2~8 纳米的氧化银,核心为元素银,膜片厚度为 10~100 微米,纳米银含量为 5~20 微克/厘米²;本发明的产品可用作防治妇科病,包括细菌性、霉菌性、混合感染性的阴道炎,也可防治淋病、宫颈炎等。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1、一种纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于除含有药学上可接受的附加剂外，还含有防集聚广谱抗菌纳米银微粉，该纳米银的粒径为1~100纳米，表层为2~8纳米的氧化银，核心为元素银，膜片厚度为10~100微米，纳米银含量为5~20微克/厘米²。

2、如权利要求1所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于所述的药学上可接受的附加剂包括单体载体、表面活性剂、崩解剂和透皮促进剂。

3、如权利要求1、2所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于所述的药剂配方为（按10公斤纯原料重量计）：

- A: 3~4% 聚乙烯醇17-88, 5~6 % PVA25-99,
 1~2% 淀粉甘醇酸钠, 0.1~1%纳米银微粉水溶液,
 0.2~0.5% 月桂醇硫酸钠;
B: 8~10% PVA17-99水溶液;
C: 3~4% 硝化纤维素溶液。

4、如权利要求1、2所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于所述的单体载体为天然高分子聚合物成膜材料和合成高分子成膜材料，较好的是聚乙烯醇。

5、如权利要求1、2所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于所述的表面活性剂为离子表面活性剂和非离子表面活性剂，较好的是月桂醇硫酸钠。

6、如权利要求1、2所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于所述的崩解剂为淀粉及淀粉衍生物，纤维素类表面活性剂，泡腾混合物和胶类，较好的是淀粉甘醇酸钠。

7、如权利要求1、2所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜，其特征在于所述的透皮促进剂为天然或合成聚合物和合成的弹胶体，较好的是硝化纤维素。

8、如权利要求1~3所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜的工业化生产工艺，其特征在于包括按如下比例进行药料与单体载体的配制：

药剂配方为（按10公斤存根原料重量计）：

- A: 3~4% 聚乙烯醇17-88, 5~6% PVA25-99,

01.06.22

1~2% 淀粉甘醇酸钠, 0.1~1% 纳米银微粉水溶液,

0.2~0.5% 月桂醇硫酸钠, ;

B: 8~10% PVA17-99水溶液;

C: 3~4% 硝化纤维素溶液。

然后进行均质、辅剂配制, 一次、二次、三次涂膜、干燥、分切等步骤。

9、如权利要求8所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜的工业化生产工艺, 其特征在于将药剂与单载体体的配制、均质、使之均匀, 辅剂配制, 在加热情况下分别按B、C、A顺序三次涂膜, 干燥至产品呈黄棕黄色。

10、如权利要求1~3所述的纳米银妇科病抗菌消炎膜的应用, 其特征在于可用作防治妇科的细菌性阴道炎、霉菌性阴道炎及其混合感染阴道炎, 也可防治淋病、宫颈炎。

说 明 书

纳米银妇科病抗菌消炎膜及其工业化生产工艺

本发明是关于一种采用纳米银的抗菌药物及其生产工艺，更特别的，是关于一种纳米银妇科病抗菌消炎膜及其工业化生产工艺及其应用。

目前，在治疗妇女细菌性阴道炎、霉菌性阴道炎、混合感染性阴道炎、宫颈炎等疾病中，一般应用常规的西药或中药或复方型制成的阴道栓、阴道膜、阴道洗液或阴道内置药物如泡腾片等。由于这些药物抗菌力不强，抗菌谱不广，导致疗效不明显，且使用不方便、患者体感不适，污染衣裤，甚至有些药物对人体有副作用，因此，医药界需要有更新更好的产品用于临床。

本发明的目的之一是提供一种治疗妇科病的纳米银妇科病抗菌消炎膜。

本发明的目的之二是提供一种治疗妇科病的纳米银妇科病抗菌消炎膜的工业化生产工艺。

本发明的这个以及其它目的将通过下列详细说明和描述来进一步体现和说明。

本发明的纳米银妇科病抗菌消炎膜，除含有药学上可接受的附加剂外，还含有防集聚广谱抗菌纳米银微粉，该纳米银的粒径为1~100纳米，表层为2~8纳米的氧化银，核心为元素银，膜片厚度为10~100微米，纳米银含量为5~20微克/厘米²；所述的药学上可接受的附加剂包括单体载体、表面活性剂、崩解剂和透皮促进剂。

进一步的，本发明的纳米银妇科病抗菌消炎膜，所述的药剂配方为（按10公斤纯原料重量计）：

- | | | | | |
|----|----------|--------------|--------|-----------|
| A: | 3~4% | 聚乙烯醇17-88, | 5~6 % | PVA25-99, |
| | 1~2% | 淀粉甘醇酸钠, | 0.1~1% | 纳米银微粉水溶液, |
| | 0.2~0.5% | 月桂醇硫酸钠; | | |
| B: | 8~10% | PVA17-99水溶液; | | |
| C: | 3~4% | 硝化纤维素溶液。 | | |

在本发明中，所述的单体载体为天然高分子聚合物成膜材料和合成高分子成膜材料，所述的表面活性剂为离子表面活性剂或非离子表面活性剂，所述的崩解剂为淀粉及淀粉衍生物，纤维素类表面活性剂，泡腾混合

物和胶类，所述的透皮促进剂为天然或合成聚合物和合成的弹胶体，溶剂为纯净水、醇和醚。

本发明的纳米银妇科病抗菌消炎的工业化生产工艺，包括按如下比例进行药料与单载体体的配制：

药剂配方为（按10公斤纯原料重量计）：

- A: 3~4% 聚乙烯醇17-88, 5~6% PVA25-99,
1~2% 淀粉甘醇酸钠, 0.1~1% 纳米银微粉水溶液,
0.2~0.5% 月桂醇硫酸钠;
B: 8~10% PVA17-99水溶液;
C: 3~4% 硝化纤维素溶液。

然后进行均质、辅剂配制，一次、二次、三次涂膜、干燥、分切等步骤；进一步的，将药剂与单载体体的配制、均质、使之均匀，辅剂配制，在加热情况下分别按B、C、A顺序三次涂膜，干燥至产品呈黄棕黄色。

本发明的纳米银妇科病抗菌消炎膜，由于采用了纳米银，因此具有优异的特殊性能，表现为有非凡的抗菌能力，抗菌谱广，对格兰氏阳性菌、格兰氏阴性菌、真菌、厌氧菌均有明显的抗菌功能，尤其是对耐药性致病菌同样具杀菌能力，并且无毒性、无过敏性、无刺激性、亲水性—遇水杀菌力更强。所以本发明的产品起效快、疗效快好、使用方便、体感舒适和无毒副作用，是新一代的妇科防治阴道炎、宫颈炎纳米类新产品。

在本发明中，采用本人自己申请的、申请号为01110767.7，名称为防集聚广谱抗菌纳米银微粉所制备的纳米银微粉。

在本发明中采用了本发明人在专利申请号为01110767.7中所述的产品—广谱抗菌纳米银微粉作为本发明前列腺炎抗菌消炎凝胶的药料，上述专利申请在本申请中列入参考使用。此微粉上载有的银质粒子，经扫描隧道电子显微镜检测其粒径为1~100纳米，见附图中的图4（附图中的图1、2、3为未经防集聚技术处理），此种纳米银微粉的抗菌功能显示的优异性能见附表1、2。

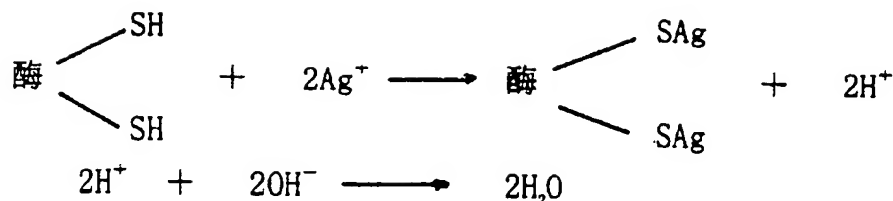
附表1，由中国人民解放军医学检验中心微生物实验室检测。

附表2，由上海医科大学华山医院细菌室检测。

本发明的抗菌机理如下



01.05.22



由上可见纳米银是通过最经典的抗菌机理，把菌体中赖以生存的酶中的-SH基团置换成-SAg，使酶丧失活性而导致致病菌死亡，且其生成物是酶-2SAg和H₂O，不存在二次致病因素。

本发明应用了防集聚广谱抗菌纳米银微粉作为药物，其含银量按照美国药典（USP），英国药典（BP）所刊方法测定为0.1—200毫克/克。

生产工艺中所用辅料计有：

纯水、聚乙烯醇、PVA17-88、PVA17-99、淀粉甘醇酸钠、月桂醇硫酸钠、硝化纤维素等（本工艺中的单体载体为天然高分子聚合物成膜材料和合成高分子成膜材料，为市售常规添加剂）。

表面活性剂为离子表面活性剂和非离子表面活性剂，所述的崩解剂为淀粉及淀粉衍生物，纤维素类表面活性剂，泡腾混合物和胶类，透皮促进剂为天然和合成聚合物和合成的弹胶体，溶剂为纯净水、醇和醚。

以上辅剂或添加剂均可以从市场购得，进一步的，也可以采用本行业中常规使用的相类似产品。

制造方法包括将B液均匀涂铺在水平玻璃板上，在30～50℃条件下干燥后，依次均匀涂敷C液和A液，在水浴上加热至完全干燥，然后切成3×4、6×8公分的小片即可。

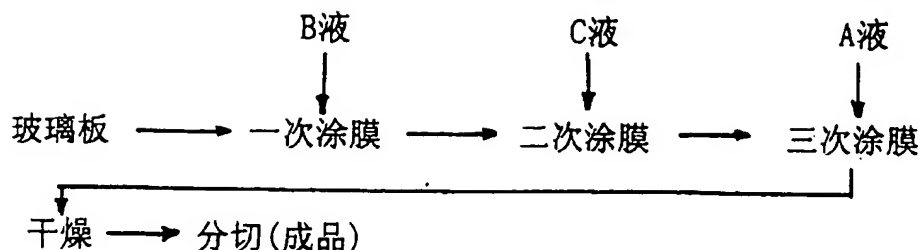
本发明的膜片厚度为10～100微米，膜生上的纳米银含量为5～20微克/cm²，膜片的厚度与膜片上的纳米银微粉含量则通过配制A中纳米银微粉的浓度及配剂A、B、C的浓度和用量而调节。

在本发明中，如有必要，还可以增加一些常规的处理方法，当然也可以按实际情况，包括依凭本专业的常规知识省略一个或多个步骤，便能制出合格的产品。

因此，本发明的纳米银妇科病抗菌消炎膜具有抗菌的广谱性和长效性，对有耐药性的致病菌有明显的抑菌能力，及亲水性，遇水杀菌力更强，无毒性，包括无蓄积性毒性、无刺激性、无过敏性和无耐药性。

本发明的生产工艺流程图

01.08.22



以下通过具体实施例来进一步说明本发明，但实施例仅用于说明并不能限制本发明范围，在本发明中若非特指所有的份、量均为以总重量为基础的重单位，“M”为克分子浓度。

例1:

按申请号为01110767.7，名称为：防集聚广谱抗菌纳米银微粉所制备的纳米银微粉所述的方法制备防集聚广谱抗菌纳米银微粉，该实施例仅用于说明，不在本专利申请的权利要求保护范围内。

按以下量配制药液（按10公斤载体计）

A、AgNO₃ 0.5M, NH₃·H₂O 0.3M, NaOH 0.1M,

加水至总体积为500升；

B、葡萄糖 4M, HNO₃ 0.1M, 煮沸1~5分钟，冷却后加入乙醇使成10M，体积为50升。

将载体（灯芯草）洗净，加入98%浓度的医用酒精和蒸馏水（二者比例为1:15），将载体浸没，真空提取至载体无有机成分和杂质，提取物供使用。

将10份+1份B（V/V）混匀后放置10~40分钟后即可供浸渍用，放入10公斤处理好的载体（灯芯草）。浸渍后增压均质使药液和载体混合均匀，进入反应釜进行化学和物理处理中还连续地加入分散剂OP-10（在通风条件下和适当搅拌条件下），至灯芯草呈棕黄色，然后经清洗、干燥、粉碎即得本发明的防集聚广谱抗菌纳米银微粉。

例2

以10公斤纯原料重量计（不包括水及醇醚混合物）

配剂：

A、聚乙烯醇4公斤（PVA17-88 1.6公斤，PVA25-99 2.4公斤）溶于20升水中，加入0.8公斤的淀粉甘醇酸钠溶解后搅拌均匀，加入15升纯水中使其完全溶解后，加入120克月桂醇硫酸钠搅拌溶解后加入如申请号为01110767.7所制备的纳米银微粉20克，搅拌使之成悬浮均匀的水溶液；

B、10%PVA17-99的水溶液；

C、4%硝化纤维素的醇（1体积）醚（2体积）的混合溶液。

工艺：

将B液均匀涂饰在水平玻璃板上，在40℃条件下干燥后，依次涂敷C液和A液，在40℃水浴上加热至充分干燥，然后切成3×4、6×8公分小片即可。

例3

以10公斤纯原料重量计（不包括水及醇醚混合物）

配剂：

A、聚乙烯醇4公斤（PVA17—88 1.6公斤，PVA25—99 2.4公斤）溶于20升水中，加入1公斤的淀粉甘醇酸钠溶解后搅拌均匀，加入13升纯水中使其完全溶解后，加入120克月桂醇硫酸钠搅拌溶解后，加入2升乙醇搅匀后，加入如申请号为01110767.7所制备的纳米银微粉20克，搅拌使之成悬浮均匀的水溶液；

B、10%的PVA17—99纯水溶液；

C、4%硝化纤维素的醇（1体积）醚（2体积）的混合溶液。

工艺：

将B液均匀涂饰在水平玻璃板上，在30℃条件下干燥后，依次涂覆C液和A液，在30℃水浴上加热至充分干燥，然后切成3×4、6×8公分小片即可。

例4

以10公斤纯原料重量计（不包括水及醇醚混合物）

配剂：

A、聚乙烯醇3.5公斤（PVA17—88 1.4公斤，PVA25—99 2.1公斤）溶于20升水中，加入0.8公斤的淀粉甘醇酸钠溶解后搅拌均匀，加入13升纯水中使其完全溶解后，加入120克月桂醇硫酸钠搅拌溶解后，加入2升乙醇搅匀后，加入纳米银微粉30克，搅拌使之成悬浮均匀的水溶液；

B、10%的PVA17—99纯水溶液；

C、4%硝化纤维素的醇（1体积）醚（2体积）的混合溶液。

工艺：

将B液均匀涂饰在水平玻璃板上，在35℃条件下干燥后，依次涂覆C液和A液，在35℃水浴上加热至充分干燥，然后切成3×4、6×8公分小片即可。

例5

01.08.22

以10公斤纯原料重量计（不包括水及醇醚混合物）

配剂：

A、聚乙烯醇3.5公斤（PVA17—88 1.4公斤，PVA25—99 2.1公斤）溶于20升水中，加入1公斤的淀粉甘醇酸钠溶解后搅拌均匀，加入15升纯水中使其完全溶解后，加入120克月桂醇硫酸钠搅拌溶解后，加入2升乙醇搅匀后，加入纳米银微粉30克，搅拌使之成悬浮均匀的水溶液；

B、10%的PVA17—99纯水溶液；

C、4%硝化纤维素的醇（1体积）醚（2体积）的混合溶液。

工艺：

将B液均匀涂饰在水平玻璃板上，在35℃条件下干燥后，依次涂覆C液和A液，在35℃水浴上加热至充分干燥，然后切成3×4、6×8公分小片即可。

综上所述，本发明的纳米银妇科病抗菌消炎膜具有广谱的抗菌性和长效性，对有耐药性的致病菌有明显的抑菌能力，亲水性、遇水杀菌力更强，无毒性（包括无蓄积性毒性），无过敏性、无耐药等优点。其综合性能远优于目前常用的抗菌药品和宏观尺寸（微米级）的同质银微粒制成的药品，因此本发明产品是崭新的、理想的妇科病抗菌消炎类阴道粘膜专用膜，开创了纳米技术用于人体妇科抗感染应用的先例。

表 I

PNSM 与 8 种抗菌药物的抑菌结果

菌 名 来 源	PNSM 与对照菌抑菌直径(mm)					抗菌药物 MIC 法药敏结果							
	未洗菌	洗第 50 次	洗第 100 次	阳性对照	红霉素	草维西林	氟喹酮	头孢唑啉	头孢呋喃	头孢噻肟	庆大霉素	环丙沙星	
√金黄色葡萄球菌 ATCC25923	18	15	15	7	24	S	S	S	S	S	S	S	
√大肠埃希菌 ATCC25922	13	13	12	7	10		S	S	S	S	S	S	
√铜绿假单胞菌 ATCC27853	12	12	12	7	6						S	S	
产气荚膜梭菌 CMCC(B)64606	10												
金黄色葡萄球菌 (MRSA)分泌物	17	15	15	7	6	R	R	R	R	R	R	R	
表皮葡萄球菌 (MRSE)分泌物	18	15	16	7	6	R	R	R	R	R	R	R	
化脓性链球菌 分泌物	9	8	8	7	6	S	S	S	S	S	S	S	
淋病奈瑟菌 分泌物	10	10	10	7	31		S	S	S	S	S	S	
大肠埃希菌 分泌物	17	14	14	7	6		R	R	R	R	R	R	
阴沟肠杆菌 分泌物	9	8	8	7	11		R	R	R	R	R	R	
产气肠杆菌 分泌物	14	12	13	7	6		R	R	R	R	R	R	
铜绿假单胞菌 分泌物	15	15	15	7	6		R	R	R	R	R	R	
嗜麦芽窄食单胞菌 分泌物	14	13	14	7	6		R	R	R	S	R	S	
鲍曼不动杆菌 分泌物	13	12	12	7	19		R	R	R	S	S	S	
肺炎克雷伯菌 分泌物	15	14	14	7	6		R	R	R	S	R	S	
粘质沙雷菌 分泌物	16	13	14	7	6		R	R	R	R	R	S	
费劳地枸橼酸杆菌 分泌物	11	10	11	7	6		R	R	R	R	R	R	
雷积普罗维登菌 分泌物	15	13	13	7	6		R	R	R	S	R	S	
亲水气单胞菌 分泌物	13	11	13	7	16		R	R	R	S	R	S	
温和气单胞菌 分泌物	14	12	12	7	17		R	I	I	S	R	S	
创伤弧菌 分泌物	17	15	15	7	6		R	R	R	S	I	S	
奇异变形杆菌 分泌物	11	10	10	7	9		R	R	R	S	R	R	
普通变形杆菌 分泌物	11	9	11	7	6		R	R	R	S	R	R	
潘氏变形杆菌 分泌物	10	9	10	7	6		R	R	I	S	R	S	
√白色念珠菌 分泌物	21	20	20	7	6								
热带念珠菌 分泌物	18	17	18	7	6								
近平滑念珠菌 分泌物	20	19	20	7	6								
光滑球拟酵母菌 分泌物	27	26	26	7	6								

注: S:敏感 I:中介 R:耐药

表 2

菌株	空白		AB 织物		PNSM			
	织物	未洗	洗 20 次	高压	未洗	高压	洗 20 次	洗 50 次
绿脓杆菌	-	-	-	-	15	13	16	16
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	15	17	15	15
大肠杆菌	-	-	-	-	13	14	18	15
MRSA	-	-	-	-	14	14	17	15
蜡样杆菌	-	-	-	11	13	13	15	15
创伤弧菌	-	-	-	-	16	16	16	17
白色念珠菌	-	21	-	-	11	11	11	11
B 群溶血性链球菌	-	-	-	-	11	11	12	11
嗜麦芽假单胞菌	-	-	-	-	12	12	15	14
硝酸盐阴性杆菌	-	-	-	-	14	14	13	15
丙型副伤寒沙门氏菌	-	12	-	-	12	14	19	14
亚利桑那菌	-	-	-	-	14	14	15	14
枸橼酸杆菌	-	-	-	-	14	14	15	13
肺炎杆菌	-	-	-	-	13	13	17	13
枯草杆菌	-	-	-	-	12	12	12	12
摩根氏菌	-	-	-	10	12	12	12	12
粪产硷杆菌	-	-	-	-	14	12	16	16
斯氏普图非登氏菌	-	-	-	-	12	12	14	13
阴沟肠杆菌	-	-	-	-	13	13	13	13
淋球菌	-	-	-	-	11	11	11	11

以上结果表明PNSM对 20 株细菌均有抑制作用,且对易产生抗药性的细菌,如金黄色葡萄球菌耐药株(MRSA),绿脓杆菌,嗜麦芽假单胞菌及硝酸盐阴性杆菌等均有抑制作用,高压及洗涤 20 次及 50 次后均与未经洗涤一样,对抑菌作用无明显影响,而 AB 织物经洗涤 20 次后,对以上细菌均不能抑制,由此可见, PNSM 的抑菌范围比 AB 织物广泛且不会因为洗涤而影响抑菌效果。